### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/11746 (43) Internationales A1 A61K 9/00, 47/26. Veröffentlichungsdatum: 24. Juni 1993 (24.06.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP92/02814

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. Dezember 1992 (05.12.92)

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 41 40 689.3

10. Dezember 1991 (10,12.91) DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER IN-GELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]: Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARNOLD, Klaus [DE/DE]; Kiedricher Straße 43a, D-6507 Ingelheim (DE). DEI; Kledricher Strake 43a, D-6507 Ingelheim (DE). GRASS, Peter [DE/DE]; Badweg 6, D-6507 Ingelheim (DE). KNECHT, Adolf [DE/DE]; Kapellenweg 4a, D-7800 Freiburg (DE). ROOS, Robert [DE/DE]; Mainzer Strake 120, D-6705 Ingelheim (DE). SLUKE, Gerhard [DE/DE]; Magdeburger Strake 43, D-6507 Ingelheim (DE). THIEME, Herbert [DE/DE]; Eisenacher Strake 31, D-6507 Ingelheim (DE). WENZEL, Joachim [DE/DE]; Kiedricher Strake 61, D-6507 Ingelheim (DE). DE]; Kiedricher Straße 61, D-6507 Ingelheim (DE).

(54) Title: INHALATION POWDERS AND METHOD OF MANUFACTURING THEM

(54) Bezeichnung: INHALATIONSPULVER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

In order to control and optimize the amount of inhalable active substance released when drugs are administered as inhalation powders, the invention calls for the use of auxiliaries consisting of mixtures of coarser particles (average particle size > 20  $\mu$ m) and finer particles (average particle size  $< 10 \mu$ m).

(57) Zusammenfassung

Zur Steuerung bzw. Optimierung des bei der Inhalation von Arzneipulvern entstehenden inhalierfähigen Wirkstoffanteils werden Mischungen aus gröberen (> 20 µm durchschnittliche Teilchengröße) und feineren (< 10 µm durchschnittliche Teilchengröße) als Hilfsstoff verwendet.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österneich			MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinca	NZ	Neusceland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	ΙE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JР	Japan	SO	Sudan
œ	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korca	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivaire	ΚZ	Kasachstan	SN	Senegat
CM	Kamerun	ш	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
čz	Tschechischen Republik	ш	Luxemburg	TG	Tago
DE	Drutschland	MC	Monaco	UA	Ukraine
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	us	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MI.	Mali -	VN	Vietnam
FI	Finaland	MN	Mongulci		

## Inhalationspulver und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerstoffen mit bestimmten Anteilen an feinteiligen und gröberteiligen Partikeln sowie die Optimierung bzw. Steuerung des inhalierfähigen Wirkstoffanteils in den Inhalationspulvern.

Es ist bekannt, für die Praxis wichtige Eigenschaften von pulverförmigen Inhalationspräparaten zu verbessern, indem man das Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 bis 10 µm mit einem wasserlöslichen Trägerstoff kombiniert, der eine effektive Teilchengröße zwischen 30 und 80 µm aufweist (DE-A-1792207).

Hilfsstoffe sind bei Inhalationspulvern vor allem dann nötig, wenn die Wirksamkeit des verarbeiteten Arzneistoffs sehr hoch ist, so daß pro Einzeldosis nur geringe Mengen benötigt werden. In diesem Fall ist die Verdünnung des Arzneistoffs ratsam, damit eine gute Dosiergenauigkeit erzielt wird.

Der meist relativ hohe Anteil an Hilfsstoff bestimmt im wesentlichen die Eigenschaften des Pulvers. Dies trifft insbesondere für das Fließverhalten zu. Je feiner ein Pulver ist, desto schlechter sind i.a. die Fließeigenschaften. Da gute Fließeigenschaften die Voraussetzung für eine gute Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung einzelner Präparatedosen, etwa bei Herstellung von Kapseln zur Pulverinhalation auf üblichen Kapselmaschinen sind, darf der gewählte Hilfsstoff nicht zu fein sein.

Neben der Beeinflussung der Dosiergenauigkeit ist die Korngröße des Hilfsstoffes von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich gezeigt, daß der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil von einem grobkörnigen Hilfsstoff, wie ihn die DE-A 17 92 207 vorschlägt, negativ beeinflußt wird. Unter "inhalierfähig" werden solche Teilchen verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die dazu erforderliche Teilchengröße liegt unter 10 μm, vorzugsweise unter 6 μm. Fließfähigkeit, Ausbringbarkeit und Dispergierbarkeit des Pulvers sind auch bei anderen Typen von Inhalationsgeräten von erheblicher Bedeutung, z.B. bei solchen, die die einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer dosieren (z.B. gemäß US-A-4 570 630) oder in Vertiefungen einer Kreisscheibe enthalten (z.B. gemäß DE-A 36 25 685).

Es wurde nun gefunden, daß sich bei gleichzeitig guter Dosiergenauigkeit der inhalierfähige Anteil des Wirkstoffs von Inhalationspulvern in weiten Grenzen steuern läßt, wenn der zu inhalierfähigen Teilchen mikronisierte Wirkstoff mit geeigneten Mengen eines Gemisch aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen kombiniert wird, wobei der eine Anteil des Hilfstoffgemisches eine mittlere Teilchengröße unter etwa 10 µm, der andere eine mittlere Teilchengröße über etwa 20 µm aufweist, wobei die mittlere Teilchengröße im allgemeinen unter 150 µm, vorzugsweise unter 80 µm liegt.

Die Gewichtsverhältnisse von feinem und gröberem Hilfsstoff liegen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, vor allem zwischen 10:90 und 50:50.

Da die Einzeldosis der meisten inhalativ angewendeten Arzneistoffe klein ist, ist ihr Anteil an der Mischung meist sehr gering, z.B. 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff pro ca. 5 mg Hilfstoffmischung. Die Menge der Zubereitung, die pro Inhaltionsvorgang verabreicht wird, kann innerhalb weiter Grenzen gewählt werden. Um dem Patienten nicht unnötig viel Hilfsstoff zuzuführen, wird der Fachmann bestrebt sein, die inhalierte Menge niedrig zu halten. Andererseits sind extrem geringe Mengen schlecht handhabbar und dosierbar.

Dementsprechend wird die Menge an Zubereitung pro Anwendung zwischen etwa 1 und 20, vorzugsweise zwischen 2 und 10 mg liegen. Nach dem oben Gesagten ist jedoch eine Überschreitung der genannten Werte nach oben oder unten nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

Wie oben erläutert, sind im allgemeinen die inhalativ verabreichten Wirkstoffe so stark wirksam, daß ihre Menge die Größe der Präparatemenge nicht entscheidend mitbestimmt. Vielmehr hat der Galeniker die Möglichkeit, durch Variation der Hilfsstoffmengen und des Teilchenspektrums den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil zu steuern. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die gleiche Wirkung wie bei einer bereits klinisch geprüften oder im Handel befindlichen Darreichungsform erreicht werden soll.

Feinteiliger und gröberteiliger Hilfsstoff können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen. Die Hilfsstoffmischungen können z.B. eine chemische Substanz als den feinen, eine andere als den gröberen Hilfsstoff enthalten. Aber auch die jeweiligen feinen und gröberen Hilfsstoffe können in sich Mischungen aus verschiedenen Substanzen sein. Neben den genannten Wirk- und Hilfsstoffen können die

£

erfindungsgemäßen Zubereitungen in untergeordneter . Menge weitere Zusätze enthalten, z.B. Geschmackskorrigenzien.

Pharmazeutisch geeignete und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe für inhalative Zwecke sind bekannt. Beispiele sind Monosaccharide (etwa Glucose, Arabinose); Disaccharide (etwa Lactose, Saccharose, Maltose); Polysaccharide (etwa Dextrane); Polyalkohole (etwa Sorbit, Mannit, Xylit); Salze (etwa Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder auch Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt sind Lactose und Glucose.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, wie unterschiedliche Verhältnisse von Hilfsstoffen den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil beeinflussen. Als Hilfsstoffe wurden Glucose mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 35 µm (G I) und von 5 µm (G II) bzw. 8 µm (G III) verwendet. Die Mischung der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff wurde in 5 mg-Portionen in übliche Kapseln für die Pulverinhalation gefüllt und aus diesen mittels eines Geräts gemäß DE-A-33 45 722 ausgebracht.

Im Beispiel 1 enthielt die Mischung pro Kapsel 0,1 mg Fenoterol mit einer mittleren Teilchengröße von <6  $\mu$ m und im Beispiel 2 0,04 mg Ipratropiumbromid mit einer mittleren Teilchengröße <6  $\mu$ m.

"W" ist der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil in Prozent der in der Mischung enthaltenen Menge. WO 93/11746 PCT/EP92/02814

5

## Beispiel 1

G I [%]	G II [%]	_	W [%]
100	0		14,4
96	4	-	21,7
84	16		31,0

## Beispiel 2

G I [%]	G III [%]	W [%]
100	0	15,1
95	. 5	15,7
90	10	23,0
75	25	33,4
50	50	38,3

#### Patentansprüche

- 1. Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, der gröbere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 20 µm oder mehr und feinere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 10 µm oder weniger enthält, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, insbesondere Geschmackskorrigenzien.
- Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:50 liegt.
- 3. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinere Hilfsstoff aus derselben chemischen Substanz bestehen.
- 4. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinerteilige Hilfsstoff aus verschiedenen chemischen Substanzen bestehen.
- 5. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und/oder der feinerteilige Hilfsstoff je für sich Mischungen darstellen.
- 6. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Polysaccharide, Polyalkohole oder anorganischen Salze gehören.

WO 93/11746 PCT/EP92/02814

7

- 7. Verfahren zur Steuerung bzw. Optimierung des inhalationsfähigen Anteils von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf eine Teilchengröße unter 10, vorzugsweise unter 6 µm mikronisierten Wirkstoff mit Hilfsstoff mischt, wobei der Hilfsstoff aus einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße <10 µm und einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße >20 µm besteht, und wobei das Gewichtsverhältnis der Teilchensorten zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:25 liegt.
- 8. Verfahren zur Herstellung eines Aerosols für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 6 bzw. ein nach Anspruch 7 hergestelltes Inhalationspulver mittels eines für die Pulverinhalation geeigneten Geräts der vom Patienten eingeatmeten Luft beimischt.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

International application No. PCT/EP 92/02814

1	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl	L. <sup>5</sup> A61K9/00;	A61K47/26	
	to International Patent Classification (IPC) or to bot	h national classification and IPC	
	DS SEARCHED		
Int.Cl	ocumentation searched (classification system followed b	y classification symbols)	•
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included in t	ne fields searched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name	of data base and, where practicable, search	terms used)
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where a	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
x	FR,M,8 142 (FISONS) 17 August 1970		1-3,6-8
	cited in the application see claims		-
Y	page 6, table 1, second compo see claims cited in the application	osition	1-3,6-8
	page 6, table 1		
. <b>Y</b>	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUM 22 February 1977 see claims 1-2		1-3,6-8
-	see column 2, line 15 - line see column 3, line 54 - line		
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5 December 1950 see claims		1-3,6-8
	see column 3, line 33 - line see column 4, line 52 - line		
Furthe	r documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	
"À" docume	categories of cited documents: at defining the general state of the art which is not considered particular relevance	"I" later document published after the inter date and not in conflict with the applic the principle or theory underlying the	cation but cited to understand
"L" document cited to	ocument but published on or after the international filing date at which may throw doubts on priority claim(s) or which is establish the publication date of another citation or other	considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered step when the document is taken along	ered to involve an inventive
"O" document means	eason (as specified) at referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	heing obvious to a person skilled in th	step when the document is documents, such combination
	at published prior to the international filing date but later than ity date claimed	"&" document member of the same patent	
	ctual completion of the international search uary 1993 (23.02.93)	Date of mailing of the international sear 4 March 1993 (04.03.9	. •
	ailing address of the ISA/	Authorized officer	
EUROPEA	N PATENT OFFICE		
Facsímile No	<b>.</b>	Telephone No.	

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9202814 SA 67310

This annex firsts the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.

The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

23/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- CA-A- DE-A, C DE-A- FR-A- GB-A- NL-A- SE-B- US-A- US-A-	718846 946280 1792207 1792799 1605538 1242211 6811060 372420 3860618 3634582 3957965	31-01-69 30-04-74 04-11-71 11-08-77 23-02-79 11-08-71 11-02-69 23-12-74 14-01-75 11-01-72 18-05-76	
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- AT-B- CA-A- DE-A- FR-A,B LU-A- NL-A- SE-B-	1410588 333974 992461 2239091 2150759 66875 7210780 411842	22-10-75 27-12-76 06-07-76 22-02-73 13-04-73 23-03-73 13-02-73 11-02-80	
US-A-2533065		None			

Internationales Abtennaiches

I. KLASSIFII	KATION DES ANM	ELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehre	ren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>	
Nach der Int	ternationalen Patentk	lassifikation (IPC) oder nach der national	en Klassifikation und der IPC	
Int.Kl.	5 A61K9/00	; A61K47/26	٠.	
IL RECHERO	CHIERTE SACHGE	BIETE		
		Recherchierter	Mindestprüfstoff <sup>7</sup>	
Klassifikatio	onssytem		Klassifikationssymbole	
Int.Kl.	5	A61K		
	Recherchierter Mindestprüfstoff 7  Klassifikationssytem Klassifikationssymbole  nt.K1. 5 A61K  Rocherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Verüffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen 8  L EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9  Art.º Kennzeichnung der Verüffentlichung 11, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12  Betr. Anspruch Nr. 13			
77.00/00/0		ANT LOUIS AND A STATE OF THE ST	-	
			and the state of t	Rete Angerich No 13
Art.º	Kennzeichnung der	Veromentiching 11 , sower errorderich t	inter Angabe eer mangenitchen 1 eine –	Bet. Ampraca 141.
X	17. Åugi in der / siehe Ai	ust 1970 Anmeldung erwähnt nsprüche		1-3,6-8
Y	siehe A in der /	nsprüche Anmeldung erwähnt	sammensetzung	1-3,6-8
Y	22. Febi siehe Ai siehe Si	ruar 1977 Isprüche 1-2 Dalte 2, Zeile 15 - Ze	ile 47 ile 58	1-3,6-8
"A" Vertidefini "E" illtere tional "L" Vertif fentili mannier "O" Verti eine l beziel "P" Vertif tum, flicht	ffentlichung, die den dert, aber nicht als be es Dokument, das jed den Anmeidedatum wi ffentlichung, die geei eihaft erscheinen zu ichungsdatum einer at ten Veröffentlichung en besunderen Gruns ffentlichung, die sich Benutzung, eine Aust hit ffentlichung, die vor aber nach dem beans worden ist	allgemeinen Stand der Technik sonders bedeutsam anzusehen ist och erst am oder nach dem interna- miffentlicht wurden ist met ist, einen Prioritätsanspruch assen, oder durch die das Veröf- meren im Recherchenbericht ge- belegt werden soll oder die aus einem I angegeben ist (wie ausgeführt) auf eine mündliche Offenbarung, stellung oder andere Maßnahmen iem internationalen Anmeddeda-	meldedatum oder dem Prioritätsdatum we ist und mit der Anmeldung nicht kollidie Verständnis des der Erfindung zugrundel oder der ihr zugrundeliegenden Theorie a "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutu te Erfindung kann nicht als nen oder auf keit berubend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutu te Erfindung kann nicht als auf erfinderi rahend betrachtet werden, wenn die Veröffentlich gerie in Veröffentlich gebracht wird und die einen Fachmann mit diegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	röffentlicht worden it, sondern nur zum iegenden Prinzips ngegeben ist ng, die beanspruch- erfunderischer Tätig- ng, die beanspruch- scher Tätigkeit be- ffentlichung mit hungen dieser Kate- ese Verbindung für Patentfamille ist
Datum des Ab	schlusses der Interna	tionalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recher	chenheichts
	23.FEBRU	JAR 1993	1 6 H 33	
faternationale	Recherchenbehörde EUROPAI	SCHES PATENTAMT	Unterschrift des bewollmächtigten Bediens SCARPONI U.	teten

	AGIGE V.:ROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzing von Blatt 2)	1 2
Art º	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5. Dezember 1950 siehe Ansprüche siehe Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 43 siehe Spalte 4, Zeile 52 - Zeile 57	1-3,6-8
		-
		-
	<u>.</u>	
		·

Fernickt PCT/ISA/2(0 (Zecatriogen) (Januar 1985)

## ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

9202814 EP SA 67310

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben üher die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/02/93

Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffestlichung 17-08-70	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichun	
FR-M-8142		BE-A- CA-A- DE-A,C DE-A- FR-A- GB-A- NL-A- SE-B- US-A- US-A-	718846 946280 1792207 1792799 1605538 1242211 6811060 372420 3860618 3634582 3957965	31-01-69 30-04-74 04-11-71 11-08-77 23-02-79 11-08-71 11-02-69 23-12-74 14-01-75 11-01-72 18-05-76	
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- AT-B- CA-A- DE-A- FR-A,B LU-A- NL-A- SE-B-	1410588 333974 992461 2239091 2150759 66875 7210780 411842	22-10-75 27-12-76 06-07-76 22-02-73 13-04-73 23-03-73 13-02-73 11-02-80	
US-A-2533065		Keine		pg	